

重复经颅磁刺激治疗慢性精神分裂症 阴性症状的疗效研究

土文珍¹ 林小东¹ 陈策¹ 陈兴时² 林治光² 张明岛² 吴荣琴³

¹温州市第七人民医院老年精神科,温州 325005; ²上海交通大学附属精神卫生中心神经生理室,上海 200030; ³上海市静安区精神卫生中心精神科,上海 200040

通信作者:林小东,Email:13325779718@163.com

【摘要】 目的 探讨重复经颅磁刺激(rTMS)对慢性精神分裂症患者阴性症状和对事件相关脑电位P300的康复治疗效果。**方法** 选取康复期慢性精神分裂症患者90例,随机分为5 Hz组、10 Hz组和15 Hz组,每组患者30例。3组患者分别给予对应的5 Hz、10 Hz和15 Hz的rTMS治疗,每日治疗1次,每周治疗5次,连续治疗5周(即25次)。3组患者均于治疗前和疗程结束后(治疗后)采用P300进行检测,并采用阴性症状量表(SANS)量表评估疗效。**结果** 治疗后,10 Hz组患者的SANS评分与组内治疗前和其余2组治疗后比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,10 Hz组患者P300的波幅与组内治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。多元逐步回归,得出患者的年龄和病程进入最终的方程,而性别、受教育年限和药物治疗剂量被剔除出回归方程,即慢性精神分裂症患者的年龄越大、病程越长,其rTMS治疗后阴性症状的改善幅度越小。**结论** 与5 Hz和15 Hz的rTMS治疗相比,10 Hz的rTMS治疗可更有效地改善慢性精神分裂症的阴性症状和认知功能。

【关键词】 精神分裂症; 重复经颅磁刺激; 阴性症状

基金项目:国家自然科学基金项目(81471357);温州市科技局基金项目(Y 20160257)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.03.009

Repeated transcranial magnetic stimulation for treating the negative symptoms of schizophrenia

Tu Wenzhen¹, Lin Xiaodong¹, Chen Ce¹, Chen Xingshi², Lin Zhiguang², Zhang Mingdao², Wu Rongqin³

¹Department of Psychiatry, Wenzhou Seventh People's Hospital, Wenzhou 325005, China; ²Department of Psychiatry, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China; ³Department of Psychiatry, Shanghai Jing'an Mental Health Center, Shanghai 200040, China

Corresponding author: Lin Xiaodong, Email: 13325779718@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the negative symptoms of chronic schizophrenia and on the P300 component of schizophrenics' event-related potentials (ERPs). **Methods** Ninety convalescing schizophrenia patients were randomly divided into a 5 Hz group, a 10 Hz group and a 15 Hz group, each of 30. The three groups were treated with the corresponding 5 Hz, 10 Hz or 15 Hz rTMS once a day, five times a week for five consecutive weeks. The P300 ERPs of all three groups were tested before and after the treatment. Any curative effect was evaluated using the scale for the assessment of negative symptoms (SANS). **Results** After the treatment, the average SANS score of the 10 Hz group was significantly different from that before the treatment and also from those of the other two groups after the treatment. After the treatment, significant improvement was also observed in the amplitude of P300 in the 10 Hz group. The treatment's effectiveness was negatively correlated with age and longer course of the disease. **Conclusion** rTMS at 10 Hz is the most effective of the protocols tested for improving the negative symptoms of schizophrenia and improving cognitive functioning.

【Key words】 Schizophrenia; Transcranial magnetic stimulation; Event-related potentials

Fund program: The Natural Science Foundation of China (grant 81471357); Wenzhou Science and Technology Bureau (project Y 20160257)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.03.009

精神分裂症是一种常见精神障碍,治疗预后较差,约2/3的患者虽经系统的抗精神病药物治疗,仍会在停药1年后复发^[1]。随着病程的发展,部分精神分裂

症患者会转为慢性,出现精神衰退,表现出明显的阴性症状,如情感淡漠、意志缺乏,以及社交能力和创造性劳动能力的丧失,严重影响患者的生活质量^[2]。

目前,精神分裂症的治疗主要采用抗精神病药物,经典的抗精神病药物对患者阳性症状的疗效已被多项临床研究所证实,但其对阴性症状的疗效仍欠佳,且不良反应较多。近年来,第二代非典型抗精神病药物已被广泛应用,但对阴性症状的治疗效果仍不理想^[3]。Meta 分析显示,第二代抗精神病药物与第一代相比,对阴性症状的治疗效果相近,而非更有效^[4]。

近年来,有报道,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulate, rTMS)对精神分裂症患者阴性症状有明显的治疗效果^[4-5]。rTMS 可通过体外线圈所产生的高磁通量磁场变化无创地刺激大脑特定区域,是一种新型的神经调控技术,已被应用于精神分裂症^[6]、抑郁症^[7]等精神疾病的治疗。研究发现,经颅磁刺激对精神分裂症患者的治疗效果与刺激频率有关,即低频 rTMS (<1.0 Hz)可抑制大脑皮质的兴奋性,而高频 rTMS (>1.0 Hz)则可提高大脑皮质的兴奋性^[8]。已有研究表明,与伪刺激相比,高频 rTMS (10 Hz)可显著改善慢性精神分裂症患者的阴性症状和认知功能^[9]。然而,不同刺激频率对慢性精神分裂症患者阴性症状及认知功能会产生何种影响,有待于进一步临床实践来确定。

本研究比较了不同频率经颅磁刺激对慢性精神分裂症患者阴性症状及认知功能指标(P300)的康复治疗效果,报道如下。

对象与方法

一、研究对象及分组

纳入标准:①符合中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版修订本的中“精神分裂症”诊断标准^[10];②病程>2 年;③年龄 18~45 岁;④阴性症状评定量表(Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS)≥35 分^[10];⑤患者家属均签署知情同意书。

排除标准:①严重痴呆或器质性疾病;②有体内金属植入者;③既往有颅脑外伤或癫痫的个人史或家族史;④具有明显锥体外系副反应的患者;⑤近 1 个月内接受过改良电休克治疗患者。本研究通过学术委员会伦理审查(审查号 2015005)。

选取 2015 年 3 月至 2017 年 7 月在上海市精神卫

生中心接受治疗且符合上述标准的精神分裂症患者 90 例,根据 rTMS 的刺激强度按随机数字表法分为 5 Hz 组、10 Hz 组和 15 Hz 组,每组患者均 30 例。3 组患者的例数、性别、平均年龄、平均受教育年限、中位病程以及平均氯丙嗪治疗剂量组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

二、干预方法

3 组患者均原药物治疗剂量不变的基础上接受对应强度的 rTMS 治疗(即 5 Hz 组刺激强度为 5 Hz, 10 Hz 组刺激强度为 10 Hz, 15 Hz 组刺激强度为 15 Hz),采用丹麦 Tonica Elektvnik A/s 公司生产的 MagPro R30 型 rTMS 治疗仪,刺激磁头为“8”字型线圈,按操作指南,通过鼠标和眼罩观测 85%刺激强度的运动阈值(motor threshold, MT),刺激部位为左侧背外侧额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC),每次治疗时给予患者 30 个刺激序列,每个序列 50 个刺激(共 1500 个刺激)。rTMS 均为每日治疗 1 次,每周治疗 5 次,连续治疗 5 周(即 25 次)。

三、检测和疗效评定方法

3 组患者均于治疗前和疗程结束后(治疗后)采用 P300 进行检测,并采用 SANS 量表评估疗效。

1. P300 测试:采用广州产的 WJ-1 型事件相关电位(event related potential, ERP)仪进行记录和分析。采用听觉 Oddball 实验范式进行刺激,标准刺激为 500 Hz、80 dB 的纯音,出现概率为 0.8(共 160 次);偏差刺激为 2000 Hz、80 dB 的纯音,出现概率为 0.2(共 40 次)。试验中标准刺激和偏差刺激出现的总数为 200 次。测试在屏蔽室中进行,室内以 2 勒克斯的微弱光线作为背景。测试时患者取端坐位,放松,头戴耳机,要求其保持清醒与注意力集中,默记偏差刺激出现的次数。按照国际 10/20 系统安置电极,记录电极安置于额区(Fz),参考电极置于双耳垂,前额正中(FPz)接地,滤波带通为 0.05~70 Hz,采样频率 1000 Hz,电极与头皮之间阻抗<5 K Ω 。

2. 临床疗效评定:采用 SANS 评分评定 3 组患者治疗前、后阴性症状的变化情况,该量表共有 24 个条目,5 个分量表分别为情感平淡、思维贫乏、意志缺乏、兴趣缺乏和注意障碍,量表采用 6 级评分,总分为 120 分,得分越高则心理状态越差^[10]。

表 1 3 组患者一般资料

组别	例数	性别(例)		平均年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	平均受教育年限 (年, $\bar{x}\pm s$)	中位病程 (年)	平均氯丙嗪治疗 剂量(mg/d, $\bar{x}\pm s$)
		男	女				
5 Hz 组	30	15	15	35.2 $\pm$ 9.5	9.9 $\pm$ 3.8	4.5	271.8 $\pm$ 25.3
10 Hz 组	30	14	16	34.8 $\pm$ 7.9	9.6 $\pm$ 4.7	5.1	274.3 $\pm$ 39.5
15 Hz 组	30	16	14	35.4 $\pm$ 9.7	10.1 $\pm$ 5.2	4.7	269.4 $\pm$ 31.5

五、统计方法

采用 SPSS 13.0 版统计软件进行处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差检验,组内自身比较采用配对 t 检验。10 Hz 组精神分裂症患者阴性症状的康复效果采用多元逐步回归进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、3 组患者 rTMS 治疗前、后 SANS 量表评分比较

治疗前,3 组患者的 SANS 评分组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,5 Hz 组和 15 Hz 组患者的 SANS 评分虽有所降低,但与组内治疗前比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,10 Hz 组患者的 SANS 评分与组内治疗前和其余 2 组治疗后比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 3 组患者治疗前、后 SANS 评分和 P300 比较
($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SANS 评分 (分)	P300	
			潜伏期(ms)	波幅(μV)
5 Hz 组				
治疗前	30	49.5 $\pm$ 16.8	331.2 $\pm$ 59.7	5.4 $\pm$ 4.1
治疗后	30	48.3 $\pm$ 15.5 ^a	341.2 $\pm$ 64.8	5.7 $\pm$ 3.6
10 Hz 组				
治疗前	30	48.7 $\pm$ 15.8	338.7 $\pm$ 62.9	5.3 $\pm$ 3.2
治疗后	30	41.3 $\pm$ 17.3 ^b	326.5 $\pm$ 73.1	6.9 $\pm$ 3.4 ^b
15 Hz 组				
治疗前	30	49.2 $\pm$ 21.0	320.8 $\pm$ 66.1	5.9 $\pm$ 3.9
治疗后	30	47.5 $\pm$ 18.4 ^a	325.5 $\pm$ 64.9	6.1 $\pm$ 3.7

注:与 10 Hz 组治疗后比较,^a $P < 0.05$;与组内治疗前比较,^b $P < 0.05$

二、3 组患者 rTMS 治疗前、后 P300 的潜伏期和波幅比较

治疗前,3 组患者 P300 的潜伏期和波幅组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,3 组患者 P300 的潜伏期与组内治疗前比较,差异亦均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,5 Hz 组和 15 Hz 组患者 P300 的波幅与组内治疗前比较,差异亦无统计学意义($P > 0.05$),但 10 Hz 组患者 P300 的波幅与组内治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。

三、10 Hz rTMS 治疗对精神分裂症患者阴性症状疗效影响因素的多元逐步回归

将 10 Hz 组患者的阴性症状康复效果(治疗前 SANS 评分与治疗后 SANS 评分的差值)设为因变量,将一般资料中的性别、年龄、受教育年限、病程和药物治疗剂量设为自变量,构建回归方程,得出患者的年龄和病程进入最终的方程,而性别、受教育年限和药物治疗剂量被剔除出回归方程。表 3 可见,慢性精神分裂症患者的年龄越大、病程越长,其 rTMS 治疗后阴性症

状改善越小。

表 3 10 Hz 组患者 rTMS 治疗效果影响因素的回归分析

变量	B	标准 误差	标准 系数	t	P	R	R^2	ΔR^2	标准估 计误差
(常量)	3.279	0.367		7.944	0.000	0.318	0.101	0.098	2.859
年龄	0.188	0.036	0.170	5.105	0.001	-	-	-	-
病程	0.112	0.026	0.127	4.082	0.011	-	-	-	-

注:-为无此数据或未做分析

讨 论

本研究比较了 3 种不同频率的 rTMS 对慢性精神分裂症患者阴性症状以及事件相关电位 P300 的康复治疗效果,结果发现,10 Hz 的 rTMS 可明显改善慢性精神分裂症患者的阴性症状和事件相关电位 P300 的波幅,且慢性精神分裂症患者阴性症状的改善受患者年龄和病程的影响(年龄越大、病程越长,改善的幅度越小),这与 Prikrýl 等^[11]的研究结果一致。

rTMS 能影响刺激局部及功能相关的远隔皮质的功能,实现皮质功能区域性重建,而且产生的生物学效应可持续到刺激停止后一段时间,已成为研究神经网络功能重建的良好工具,并初步用于精神分裂症阴性症状的治疗^[12-14]。本研究中,本课题组选用慢性精神分裂症患者作为研究对象,分别采用 5 Hz、10 Hz 和 15 Hz 的 rTMS 对其进行康复治疗,结果发现,10 Hz 的 rTMS 治疗可显著改善慢性精神分裂症患者的阴性症状,而 5 Hz 和 15 Hz 的 rTMS 治疗对于慢性精神分裂症患者阴性症状的改善并不明显。有研究发现,rTMS 真刺激组患者阴性症状未获得明显改善^[15-16],本课题组认为,这可能与 rTMS 的刺激部位、频率及强度有关。

本研究中,本课题组还采用事件相关电位 P300 作为认知功能指标,评估了 rTMS 治疗对于患者认知功能的影响。事件相关电位被认为可以反映个体的认知功能,自从 90 年代 Roth 报道精神分裂症 P300 波幅降低以来,已有较多研究报道,精神分裂症患者的 P300 波幅下降、潜伏期延迟^[17-19]。最近,有研究报道,前额叶背外侧皮质的 rTMS 可改善正常个体 P300 的波幅^[20]。本课题组发现,在慢性精神分裂症患者中也存在类似现象。然而,rTMS 改善 P300 波幅的具体机制目前尚不明确,还需要进一步研究来阐明。经多元逐步回归分析,本研究还发现,10 Hz 组患者阴性症状的改善情况与患者的年龄和病程有关,即年龄越大、病程越长,rTMS 对精神分裂症阴性症状的治疗效果越差。

本研究的不足之处在于:①本研究中比较了 3 种频率的 rTMS 刺激对慢性精神分裂症患者阴性症状的改善效果,发现 10 Hz 的 rTMS 治疗对阴性症状有效,

但未与这三种频率之外的刺激频率进行对照,因此,理论上存在其他更有效的刺激频率。②前期预实验中,本课题组发现,有相当一部分的慢性精神分裂症患者拒绝认知功能的纸笔或计算机测试,因此,本研究中选择了 P300 作为认知功能测试指标,虽然最终表明 rTMS 治疗后,患者 P300 波幅有改善,但其在认知功能测试上的现实表现如何,尚需进一步证据支持。

综上所述,10 Hz 的 rTMS 可显著改善慢性精神分裂症患者的阴性症状和认知功能,其机制仍有待进一步研究予以验证。

参 考 文 献

- [1] 林春元,李玉梅.团体认知行为治疗在精神分裂症康复期患者的实施观察.中国医学创新, [J] 2017, 14(2): 137-141, DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2017.05.035
- [2] Jaya ES, Ascone L, Lincoln TM. A longitudinal mediation analysis of the effect of negative-self-schemas on positive symptoms via negative affect[J]. Psychol Med, 2018, 48(8): 1299-1307. DOI: 10.1017/S003329171700277X.
- [3] Mehta UM, Ravishankar V, Thirthalli J. Eszopiclone for persistent negative symptoms in schizophrenia - An unintended N-of-1 study[J]. Schizophr Res, 2018, 193(5): 438-440. DOI: 10.1016/j.schres.2017.06.035.
- [4] Rezaei F, Mesgarpour B, Jeddian A, et al. Cilostazol adjunctive therapy in treatment of negative symptoms in chronic schizophrenia: Randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Hum Psychopharmacol, 2017, 32(4). DOI: 10.1002/hup.2583.
- [5] Cordes J, Thünker J, Agelink MW, et al. Effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on clinical global impression in chronic schizophrenia[J]. Psychiatry Res, 2010, 177(1-2): 32-36. DOI: 10.1016/j.schres.2017.07.033.
- [6] Wang J, Zhou Y, Gan H, et al. Efficacy towards negative symptoms and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for patients with schizophrenia: a systematic review[J]. Arch Psychiatry, 2017, 9(2): 61-76. DOI: 10.11919/j.issn.1002-0829.217024.
- [7] Rostami R, Kazemi R, Nitsche MA, et al. Clinical and demographic predictors of response to rTMS treatment in unipolar and bipolar depressive disorders[J]. Clin Neurophysiol, 2017, 128(10): 1961-1970. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.07.395.
- [8] 李哲,杜向东.重复经颅磁刺激治疗精神分裂症阴性症状的研究进展.四川精神卫生, 2015, 28(1): 84-88.
- [9] Hasan A, Guse B, Cordes J, et al. Cognitive effects of high-frequency rTMS in schizophrenia patients with predominant negative symptoms: results from a multicenter randomized sham-controlled trial [J].

- Schizophr Bull, 2016, 42(3): 608-18. DOI: 10.1093/schbul/sbv142.
- [10] Goyal N, Nizamie SH, Desarkar P. Efficacy of adjuvant high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on negative and positive symptoms of schizophrenia: preliminary results of a double blind sham controlled study[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2007, 19(4): 464-467. DOI: 10.1176/jnp.2007.19.4.464.
- [11] Prikryl R, Kasperek T, Skotakova S, et al. Treatment of negative symptoms of schizophrenia using repetitive transcranial magnetic stimulation in a double-blind randomized controlled study[J]. Schizophr Res, 2007, 95(1-3): 151-157.
- [12] Rezaei F, Mesgarpour B, Jeddian A, et al. Cilostazol adjunctive therapy in treatment of negative symptoms in chronic schizophrenia: Randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Hum Psychopharmacol, 2017, 32(4). DOI: 10.1002/hup.2583.
- [13] Poulet E, Haesebaert F, Saoud M, et al. Treatment of schizophrenic patients and rTMS[J]. Psychiatr Danub, 2010, 22, : S143-146. DOI: 10.1055/s-0030-1263170.
- [14] Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, et al. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. [J] J Clin Psychiatry, 2010, 71: 873-884. DOI: 10.1002/ajh.20298.
- [15] Schneider AL, Schneider TL, Stark H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as an augmentation treatment for the negative symptoms of schizophrenia: a 4-week randomized placebo controlled study[J]. Brain Stimul, 2008, 1(2): 106-111. DOI: 10.1016/j.brs.2008.01.001.
- [16] Mogg A, Purvis R, Eranti S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: a randomized controlled pilot study[J]. Schizophr Res, 2007, 93(1-3): 221-228. DOI: 10.1016/j.schres.2007.03.016.
- [17] Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation and findings[J]. Int J Psychophysiol, 2000, 38(1): 3-19.
- [18] Chang WH, Chen KC, Yang YK, et al. Association between auditory P300, psychopathology, and memory function in drug-naïve schizophrenia. [J] Kaohsiung J Med Sci, 2014, 30: 133-138. DOI: 10.1016/j.kjms.2013.10.003.
- [19] Perez VB, Woods SW, Roach BJ, et al. Automatic auditory processing deficits in schizophrenia and clinical high-risk patients: forecasting psychosis risk with mismatch negativity. [J] Biol Psychiatry, 2014, 75: 459-469. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.07.038.
- [20] Karton I, Bachmann T. Disrupting dorsolateral prefrontal cortex by rTMS reduces the P300 based marker of deception. [J] Brain Behav, 2017, 7(4): e00656. DOI: 10.1002/brb3.656.

(修回日期: 2018-11-12)

(本文编辑: 阮仕衡)